

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3810552 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 38 10 552.7  
㉑ Anmeldetag: 29. 3. 88  
㉒ Offenlegungstag: 19. 10. 89

㉓ Int. Cl. 4:  
**C07 D 451/12**

C 07 D 451/14  
C 07 D 453/02  
C 07 D 487/08  
C 07 D 207/08  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/46  
A 61 K 31/395

DE 3810552 A1

㉔ // (C07D 451/12,209:18,333:60,307:82)(C07D 451/14,209:18,307:82,333:60)(C07D 487/08,209:00)A61K 9/12,31/40,31/435, C08L 71/02,A61M 11/00,31/00

㉕ Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

㉖ Erfinder:

Giger, Rudolf K.A., Dr., MuttENZ, CH; Vasella,  
Andrea, Prof. Dr., Zürich, CH

㉗ Ester und Amide von Indol-, Benzo[b]thiopen-, Benzo[b]furancarbonsäuren oder 4-Amino-2-methoxy-benzolsäuren mit N-Heterocyclischen oder N-Heterobicyclischen Alkoholen oder Aminen, Verfahren zu deren Herstellung sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie Applikator zur Verabreichung derselben

Verbindungen der Formel

A-CO-B-D

worin A, B und D die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen mit Wirkung gegen Schmerz, insbesondere zur Behandlung der Migräne, als Antiarrhythmika sowie zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoid-syndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, cholangene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugser-scheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankhei-ten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorp-tion anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden sowie der Hem-mung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis.

DE 3810552 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, ihre Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

5 In den belgischen Patentschriften 8 97 117, 9 00 425 und 9 01 274 sind Ester und Amide von mono- und bicyclischen, carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäuren sowie deren antagonistische Wirkung am 5-HT<sub>3</sub>-Receptor beschrieben. Aufgrund dieser Eigenschaft können die Verbindungen eine Wirkung gegen den Schmerz sowie antiarrhythmische und antipsychotische Wirkungen besitzen, insbesondere sind sie gegen Migräne wirksam. Ferner ist angegeben, daß die Verbindungen wirksam sind bei der Behebung von serotoninbedingten gastrointestinalen Störungen und bei der Beschleunigung der Magenentleerung.

10 Erfindungsgemäß wurde nunmehr gefunden, daß die sich innerhalb des Schutzzumfanges der o. e. älteren Patentschriften befindlichen, jedoch neuen Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze, eine den in den belgischen Patentschriften beschriebenen Verbindungen überlegene Wirkung auf dem gleichen Indikationsgebiet aufweisen. Überdies wurde gefunden, daß die Verbindungen geeignet sind zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Stress stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie, zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden wie Salmcalcitonin sowie zur Hemmung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis.

20 Die Gruppen der Formeln III und V können in verschiedenen Konfigurationen auftreten.

Die Orientierung der Gruppen III und V kann mittels einer Equatorialebene veranschaulicht werden, die durch die Kohlenstoffatome des Piperidyl-Ringes gelegt wird, wobei sich das Stickstoffatom oberhalb und die Alkylbrücke unterhalb der Ebene befindet. Die Gruppen III und V besitzen  $\alpha$ -Konfiguration, falls sich der Substituent B unter der Ebene auf der gleichen Seite wie die Alkylbrücke befindet. Dies entspricht der endo-Orientierung des Tropins usw. Der Substituent B ist  $\beta$ -orientiert, falls er sich oberhalb der Ebene auf der gleichen Seite wie das Stickstoffatom befindet. Dieses befindet der exo-Orientierung und der Konfiguration des Pseudotropins usw. Diese endo/exo-Nomenklatur wird nachfolgend benutzt.

Falls in den Gruppen III, V, VI und VII R<sub>8</sub> für Alkyl steht, so ist dies insbesondere Methyl.

30 Die Gruppe IV ist ebenfalls als Cinuclidinylgruppe bekannt. Üblicherweise handelt es sich hierbei um ein 3- oder 4-Chinuclidinyl und vorzugsweise um eine 3-Chinuclidinyl.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumverbindungen gemäß der folgenden Stufe:  
Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VIII,

35 A—CO—OH (VIII)

worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel IX,

40 HB—D (IX)

worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers dieser Verbindung, und Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

45 Die erfindungsgemäße Umsetzung zur Herstellung von Amiden und Estern kann auf eine Weise geschehen, die für die Herstellung derartiger Verbindungen üblich ist.

Beispielsweise kann die Carboxylgruppe durch Überführung in ein reaktives Säurederivat, insbesondere für die Herstellung von Amiden, aktiviert werden. Geeignete reaktive Säurederivate wie die Carbonsäureimidazole oder N-Hydroxy-succinimide können durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder n-Hydroxy-succinimid erhalten werden. Ferner können ebenfalls Säurechloride verwendet werden, die man beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Oxalylchlorid erhält.

50 Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von ungefähr -10° bis ungefähr +10°C. Im Falle von Verbindungen, worin B für NH und D für die Gruppe IV stehen, kann die Reaktionstemperatur bis zu 100° betragen und die Reaktion in siedendem Methanol, Äthanol oder Dioxan erfolgen.

55 Andere geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan.

Die reinen endo- und exo-isomeren Reaktionsprodukte können auf an sich bekannte Weise mit Hilfe der Chromatographie oder durch Kristallisation getrennt werden.

60 Die Verbindungen gemäß der Erfindung können in andere Verbindungen gemäß der Erfindung, beispielsweise auf an sich bekannte Weise umgewandelt werden.

Insofern die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht spezifisch beschrieben ist, sind diese bekannt oder können analog bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise unter Verwendung bekannter Verfahren zur Herstellung analoger Verbindungen.

65 Bei den erfindungsgemäßen Verfahren können Vorläufer der Ausgangsverbindungen, falls erwünscht, ebenfalls verwendet werden. Solche Vorläufer müssen geeignet sein, auf an sich bekannte Weise in das Ausgangsmaterial umgewandelt zu werden. Die Umsetzung kann ebenfalls unter Verwendung der Vorläufer und anderer Ausgangsverbindungen oder deren Vorläufern erfolgen. Die dabei erhaltenen Verbindungen werden in die Verbindungen der Erfindung auf an sich bekannte Weise umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung

derselben Reaktionsbedingungen, unter denen die Vorläufer in die Ausgangsverbindungen umgewandelt werden können.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

Die freien Basen der Verbindungen der Erfindung können in ihre Salze übergeführt werden. Beispielsweise können Säureadditionssalze auf an sich bekannte Weise hergestellt werden durch Umsetzung mit einer geeigneten Säure und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure, Malonsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure und Weinsäure. Quaternäre Ammoniumsalze der Verbindungen gemäß der Erfindung können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Methyljodid. Es ist selbstverständlich, daß die Säureadditionssalze und die quaternären Ammoniumsalze von Verbindungen der Formel I pharmakologisch unbedenklich sind.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Alle N. M. R.-Spektren sind in ppm angegeben (Tetramethylsilan = 0 ppm).

#### Beispiel 1

#### 5-Bromo-1H-indol-3-carbonsäure-endo-8-methyl-u-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester

(Verbindung der Formel I, worin A = II Bindung in 3-Stellung;  $R_1 = 5\text{-Br}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $X = \text{NH}$ ;  $B = \text{O}$ ;  $D = \text{III}$  in endo-Konfiguration;  $n = 2$ ;  $R_8 = \text{CH}_3$ )

6,35 g (45 mM) Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (Tropin) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C bis 10°C mit 17 ml einer 2molaren Lösung von Butyllithium in Hexan behandelt. Das Gemisch wird während 30 Minuten gerührt, danach das Hexan im Vakuum entfernt und durch die entsprechende Menge von Tetrahydrofuran ersetzt, wobei das Lithiumsalz gebildet wird.

6,96 g (27 mM) 5-Brom-indol-3-yl-carbonsäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran werden zu dem obigen Gemisch zugefügt und die erhaltene beige Suspension über Nacht bei 20°C gerührt. Das Gemisch wird danach in üblicher Weise durch Verteilung zwischen Methylenchlorid und einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung aufgearbeitet, wobei die im Titel genannte Verbindung als Rohprodukt erhalten wird. Diese wird an Silicagel (250 g) chromatographiert, wobei als Eluierungsmittel Methylenchlorid, enthaltend 10% Methanol und 0,5% Ammoniak, verwendet wird. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen racemischen Verbindung ist 261–262° (Methylenchlorid/Äthylacetat).

In einer anderen Ausführungsform kann das 5-Brom-indol-3-yl-carbonsäurechlorid mit N,N'-Carbonyl-diimidazol umgesetzt werden, wobei das Imidazolid erhalten wird. Dieses wird mit dem obigen Lithiumsalz bei 10–15°C in Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht.

Unter Verwendung des im obigen Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen gelangt man zu den nachfolgenden Verbindungen der Formel I:

Beispiel	A = II		X	Bindung in Stellung von		Gruppe der Formel		R <sub>g</sub>	Konfig.	Smp. (°C)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		A	B					
2 (+)	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 3	—	—	246–247 (Zers.) (HCl-Salz)
3	H	2-Me	NH	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	285–287 (Zers.) (HCl-Salz)
4	H	H	NH	3	O	III	n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ENDO	298–300 (Zers.) (HCl-Salz)
5	H	H	NH	4	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	292–294 (Zers.)
6	H	H	S	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	189–190
7	H	H	NMe	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	203–205
8	H	H	NH	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	288–290 (Zers.)
9	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 4	—	—	300 (Zers.)
10	H	2-Isoprop.	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	91
11	METHIODID DER VERBINDUNG No. 10									285
12 (–)	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 3	—	—	245–246 (Zers.) (HCl-Salz)
13	H	2-Me	NH	3	O	III	n = 3	H	ENDO	286–287 (Zers.) (HCl-Salz)
14	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	239–241 (Zers.)
15	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 3	H	ENDO	241–242 (Zers.)
16	5-OH	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	260–262 (Zers.)
17	H	H	NH	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO	210–212 (Zers.)
18	H	H	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	285–286 (Zers.) (Methjodid)
19	H	H	NH	2	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	254 (HCl-Salz)
20	H	H	NH	7	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	152–153
21	H	H	NH	3	NH	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO	259–261 (Zers.)
22	H	H	NH	6	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	132–133
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	118
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	94
25	H	H	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	274–276 (HCl-Salz)
26	5-F	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	298 (HCl-Salz)
27	H	H	NH	3	O	VI		CH <sub>3</sub>	EXO	179–180
28 (+)	5-F	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	275–276 (HCl-Salz)
29	H	H	NH	4	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	230–232 (HCl-Salz)
30	H	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	—	171–173 (HCl-Salz)
31 (+)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	96–98 (Maleinat)
32 (–)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	88–90 (Maleinat)
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	—	45
34	H	H	O	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	276–278 (Hydrochlorid)

Beispiel	A = IIa		X	Bindung in Stellung von		Gruppe der Formel	$R_g$	Konfig	Smp. (°C)
	$R_3$	$R_4$		A	B				
35	NHCH <sub>3</sub>	H	—	—	O	III $n = 3$	H		214–217 (Fumarat)
36	NHCH <sub>3</sub>	J	—	—	O	III $n = 3$	H		240–241 (Fumarat)
37	NH <sub>2</sub>	H	—	—	O	III $n = 3$	H		206–208 (Zers.) (HCl-Salz)
38	NH <sub>2</sub>	J	—	—	O	III $n = 3$	H		252–253 (Zers.) (HCl-Salz)

Sofern die Verbindungen nicht durch die Vorzeichen (+) oder (–) als optisch aktiv gekennzeichnet sind, handelt es sich um Racemate.

Falls keine Angabe bezüglich eines Salzes besteht, handelt es sich um die Basenform.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung zeigen pharmakologische Wirkung und sind deshalb als Pharmazeutika beispielsweise für die Therapie verwendbar.

Insbesondere zeigen die Verbindungen gemäß der Erfindung eine antagonistische Wirkung am 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin) Rezeptor, die mit Hilfe von Standardtests festgestellt werden kann. Beispielsweise wird in einem Test, der von Riccioppo Neto im European Journal of Pharmacology (1978) 49, 351–356, beschrieben wurde, beobachtet, daß die Verbindungen der Erfindung den Einfluß von Serotonin auf die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern am isolierten Vagusnerv des Kaninchens hemmen und zwar unter Bedingungen, die es gestatten, zwischen den Aktionspotentialen, die in den myelinhaltigen Nervenfasern (A-Fasern) und in den kleinen nicht-myelinhaltigen Fasern (C-Fasern) entstehen, wie von B. Oakley und R. Schater in Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, Seiten 85 bis 96, beschrieben wird, zu unterscheiden. Serotonin selber wirkt selektiv auf die C-Fasern und reduziert die Amplitude des Aktionspotentials in diesen Fasern dosisabhängig. Die Wirkung von Serotonin wird durch bekannte 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wie Metiteptin, Methysergid, BOL-148, usw., von denen angenommen wird, daß sie D-Rezeptoren für Serotonin, jedoch nicht M-Rezeptoren blockieren, nicht gehemmt (siehe Gaddam und Picarelli, Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, 323–328). Es erscheint daher, daß Serotonin die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern unter dem Einfluß von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren — die auf diese Fasern anwesend sind — reduziert.

Diese Wirkung kann durch Erstellen einer Dosis/Wirkungskurve für Serotonin ( $-10^{-7} - 5 \times 10^{-6}$  M) festgestellt werden. Nachdem sich das Aktionspotential des Nervs stabilisiert hat, wird das Serotonin ausgewaschen und sobald das C-Faser-Aktionspotential die ursprüngliche Amplitude erreicht hat, wird die zu untersuchende Verbindung in einer Konzentration von ca.  $10^{-18}$  M bis ca.  $10^{-8}$  M mit dem Nerv während 30–60 Minuten inkubiert. Verschiedene Konzentrationen von Serotonin (üblicherweise  $10^{-7}$  Mol bis ungefähr  $10^{-4}$  Mol) werden danach zusammen mit der zu untersuchenden Verbindung gemäß der Erfindung, die sich in Konzentrationen befindet, die während der Präinkubationsdauer anwesend waren, angewendet.

Die 5-HT<sub>3</sub>-Receptor-Antagonisten gemäß der Erfindung blockieren entweder vollständig die Wirkung von Serotonin (nicht kompetitiver Antagonist) oder sie verursachen eine Parallelverschiebung der Serotonin-Wirkungskurve nach rechts (d. h. es werden höhere Konzentrationen von Serotonin benötigt) (kompetitiver Antagonist). Der pD'<sub>2</sub>- oder pA<sub>2</sub>-Wert kann auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Feststellung des 5-HT<sub>3</sub>-Receptor Antagonismus ist ein Test, worin die Hemmung der Wirkung von Serotonin auf das isolierte Kaninchenherz gemäß der Methode von J. R. Fozard und A. T. Mobarok Ali, European Journal of Pharmacology (1978), 49, 109–112, in Konzentrationen von  $10^{-13}$  bis  $10^{-6}$  M gemessen wird. Die pD'<sub>2</sub>- und pA<sub>2</sub>-Werte können daraus auf an sich bekannte Weise berechnet werden.

Die Wirkungen der Verbindungen gemäß der Erfindung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bei der Behandlung des Schmerzes wird bestätigt im sogenannten "hot plate test" in Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg s. c. oder p. o.

Eine weitere Untersuchung zur Feststellung des 5-HT<sub>3</sub>-Antagonismus der Verbindungen ist beim Menschen in Konzentrationen von  $10^{-8}$  M durchführbar. Hierbei wird am Unterarm von Versuchspersonen durch Auftragen von Cantharidin eine Blase erzeugt. Sobald Serotonin mit der Unterhaut der Blase in Berührung kommt, wird ein Schmerz erzeugt, der abgeschätzt werden kann. Die Intensität des Schmerzes ist proportional zur verabreichten Serotoninmenge. Diese Methode wird in allen Einzelheiten von C. A. Keele und D. Armstrong in "Substances producing Pain and Itch", Edward Arnold, London, 1964, Seiten 30–57, beschrieben. Diese schmerzzeugende Wirkung von Serotonin kann durch Serotonin-D-Receptor-Antagonisten wie Lysergsäureäthylamid oder dessen Bromderivate nicht gehemmt werden und es wird deshalb angenommen, daß diese durch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren ausgelöst wird.

Gemäß dem beschriebenen Test wird hierbei die Fläche unter der Kurve und nicht die Peakamplitude der Wirkungen gemessen. Die Fläche unter der Kurve wird mittels eines linearen Integrators aufgezeichnet, der mit einem Schmerzindikator gekoppelt ist und von der Versuchsperson bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von Serotonin erhält man eine kumulative Dosis/Wirkungskurve für Serotonin. Sobald nach weiterer Zuführung von Serotonin keine Wirkung mehr auftritt, wird das Serotonin ausgewaschen und die Blase mit physiologischer Pufferlösung während mindestens 40 Minuten vor Verabreichung der Verbindung gemäß der

Erfindung, beispielsweise der bevorzugten Verbindungen der Beispiele 1 oder 16, inkubiert. Die Testverbindung wird mit der Blasenunterhaut während 30 Minuten bei Konzentrationen von  $10^{-8}$  M vorinkubiert, bevor unterschiedliche Konzentrationen von Serotonin verabreicht werden. Die  $pA_2$ -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

- 5 Die Verbindungen gemäß der Erfindung können zur Verwendung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Cluster headache, einer trigeminalen Neuralgie, sowie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, beispielsweise zur Vorbeugung eines plötzlichen Todes, sowie als Antipsychotika verwendet werden.

10 Zur Erzielung der vorgenannten therapeutischen Wirkung sind tägliche Dosen von 0,4 bis 400 mg der Verbindung gemäß der Erfindung angezeigt, die zweckmäßigerweise 2- bis 4mal täglich in Dosen von 0,1 bis 200 mg oder in Retardform verabreicht werden.

15 Die Verbindungen gemäß der Erfindung zeigen überdies eine anti-arrhythmische Wirkung, wie dies ihrer 5-HT<sub>3</sub>-antagonistischen Wirkung in Standardtests entnommen werden kann. Beispielsweise hemmen die Verbindungen eine Arrhythmie, die mit Hilfe von Norepinephrin bei anästhesierten Ratten hervorgerufen wird. In diesem Test werden Norepinephrininfusionen von 3 bis 10 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht gegeben, bis eine arrhythmische Phase mit Hilfe von EKG-Messungen festgestellt wird, die länger als 10 sec dauert. Nach der Kontrolle von 3 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Norepinephrin wird die Verbindung gemäß der Erfindung verabreicht in Dosen von 10 bis ca. 500 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht, gefolgt von weiterer Norepinephrinverabreichung. Hierbei zeigt es sich, daß die arrhythmische Phase abhängig von der Versuchsverbindung reduziert oder unterdrückt wird.

20 Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind deshalb angezeigt für die Verwendung als Antiarrhythmika. Die täglich zu verabreichende Dosis soll von ungefähr 0,8 bis ca. 500 mg betragen, die zweckmäßigerweise unterteilt 2- bis 4mal täglich oder in Einheitsdosen, enthaltend von 0,2 bis ca. 250 mg, oder in Retardform verabreicht werden.

25 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind aber ebenfalls geeignet zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuserkrankung, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie von Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, chologene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und ferner zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung.

30 Die Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung bei der Behandlung von gastrointestinalen Störungen, bei der Behandlung von Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuserkrankung, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie von Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, chologene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) zeigt sich bei pharmakologischen Untersuchungen, worin der hemmende Einfluß von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten auf die durch Serotonin hervorgerufene gastrointestinale Motilität und Sekretion deutlich wird.

35 In einer Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch Serotonin am isolierten Längsmuskelstreifen des Meerschweinchens ausgelösten Kontraktion durch 5-Hydroxy-1H-indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester (Verbindung des Beispiels 16, nachfolgend als Verbindung A bezeichnet), einem charakteristischen Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen, gemessen.

#### Gewinnung des Materials

45 Vorbereitung des Längsmuskelstreifens des Meerschweinchens mit anhaftendem Plexus myentericus

Männliche Meerschweinchen (200–400 g) werden durch einen Schlag auf den Kopf getötet und ausgeblutet. Ein Teil des Dünndarms, der ca. 2 cm von der Ileocaecalklappe entfernt ist, wird entnommen. Das Mesenterium wird sorgfältig entfernt und das Ileum über einen Glasstab gestülpt. Die Längsmuskelschicht wird mit einem 50 Skalpell durchtrennt und mit Hilfe eines Wattebauschs durch tangentialen Reiben abpräpariert.

#### Durchführung des Versuchs

55 Längsmuskelstreifen, 3–4 cm lang, werden in ein Bad gegeben, das eine Tyrode-Lösung bei einer Temperatur von 37° enthält, die von einem Sauerstoff-Strom, der 5% Kohlendioxid enthält, durchspült wird, die Tyrode-Lösung enthält folgende Bestandteile (in m Mol/l):

NaCl 137,0; CaCl<sub>2</sub> 1,8; KCl 2,7; MgCl<sub>2</sub> 1,05; NaHCO<sub>3</sub> 11,9; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4; Glukose 5,6.

60 Die Streifen werden einer Ruhedehnung von 500 mg ausgesetzt. Die Kontraktionen werden mit Hilfe eines isotonischen Pendelhebels registriert. Nach Einstellung des Gleichgewichts (während 30 Minuten) wird Carbachol in einer — eine Reaktion auslösenden — Konzentration in Intervallen von 10 Minuten zugesetzt, bis sich eine entsprechende konstante Wirkung zeigt.

#### Aufstellung von Konzentrations-Reaktions-Kurven

65 Nicht-kumulative Konzentrations-Reaktions-Kurven für Serotonin werden erstellt aufgrund der bei Zugabe von steigenden Konzentrationen von Serotonin zum Organ-Bad in Intervallen von zumindest 15 Minuten erhaltenen Reaktionen. Hierzu läßt man das Gewebe mit jeder Konzentration von Serotonin während 1 Minute in Kontakt kommen. Jeder Streifen wird nur zur Aufnahme von zwei Konzentrations-Reaktions-Kurven ver-

wendet; die erste für Serotonin allein und die zweite für Serotonin in Gegenwart von einer — eine Hemmung auslösenden — Konzentration des Antagonisten, d. i. der Verbindung A. Jeder Streifen dient so als seine eigene Kontrolle. Dabei läßt man die Antagonisten vor der Serotoninzugabe ca. 10 Min. auf das Gewebe einwirken. Die für die Kontraktionen an verschiedenen Präparaten erhaltenen Werte werden als Prozentanteile der maximalen Reaktion auf Serotonin aufgetragen, wobei eine logarithmische Konzentrations-Reaktions-Kurven erhalten wird. Hemmungskonstanten werden in Form von  $pA_2$ -Werten ausgedrückt, die graphisch unter Verwendung üblicher Methoden bestimmt werden (ARUNLAKSHANA und SCHILD 1959; MacKay 1978).

Durch Zugabe der Verbindung A in einer Konzentration von  $10^{-6}$  mol/l wird die durch Serotonin hervorgerufene Kontraktion völlig gehemmt.

In einer weiteren Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch Cholera toxin induzierten Sekretion durch die Verbindung A gemessen.

#### Material und Versuchsvorbereitung

NMRI-Mäuse männlichen Geschlechtes mit einem Gewicht von 20 bis 30 g läßt man während 24 Stunden fasten, wobei ihnen jedoch Wasser ad libitum zur Verfügung steht. 1 Stunde vor Gabe des Cholera toxins werden die Tiere jeweils mit 300  $\mu$ m/kg der Verbindung A durch i. p. Verabreichung vorbehandelt.

#### Durchführung des Versuches

Es werden jedem Tier 200  $\mu$ g Cholera toxin mit Hilfe einer Schlundsonde per os. verabreicht. Danach wird jeweils mit 2 ml Tyrode-Lösung (siehe oben) nachgespült. 3 Stunden nach ihrer ersten Verabreichung wird die Verbindung A erneut verabreicht. 4 Stunden nach Versuchsbeginn werden die Tiere getötet und ihr Darminhalt wird gewogen.

0 Stunden	1 Stunde	3 Stunden	4 Stunden
Gabe der	Gabe des	nochmalige Gabe der	Töten der Tiere
Verbindung A	Cholera toxins	Verbindung A	

Der Darminhalt wird üblicherweise unter Einfluß von Cholera toxin vermehrt. Dieser Vorgang wird durch Verabreichung der Verbindung A in einer Dosis von 300  $\mu$ g/kg zu ca. 50% verhindert. Eine Steigerung der Dosis der Verbindung A hat keine weitere Verminderung des Darminhalts zur Folge.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, beispielsweise die Verbindung A, die sich in Form der freien Basen oder in Form ihrer Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze befinden können, hemmen im obigen Versuch in Dosen von 0,03 bis 1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v.-Verabreichung und in Dosen von 0,1 bis 3,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die durch Serotonin hervorgerufene gastrointesternale Motilität und Sekretion.

In einer weiteren Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch 5-Hydroxytryptophan induzierten Darmmotilitätssteigerung durch die Verbindung A gemessen.

#### Material und Versuchsvorbereitung

Männlichen NMRI-Mäusen (Gewicht 18–32 g) wird 20 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen. Das Trinkwasser ist nicht limitiert. Durch ein Gitter werden die Tiere vom Streu und vom Kot getrennt. Bei Versuchsbeginn werden die Tiere in Einzelkäfige verbracht, wobei dann auch das Trinkwasser entzogen wird.

Alle Tiere werden bei Versuchsbeginn mit der Verbindung A bzw. mit Kochsalzlösung (Kontrolle) vorbehandelt. Die Applikation erfolgt intraperitoneal, das Injektionsvolumen beträgt 0,1 ml/10 g. Dreißig Minuten nach der Vorbehandlung wird 5-HTP bzw. Kochsalzlösung (Kontrolle) intraperitoneal verabreicht (Injektionsvolumen 0,1 ml/10 g). Unmittelbar danach wird ein Aktivkohlebrei peroral appliziert (10%ige Suspension in Wasser; 0,1 ml/10 g). 45 Minuten nach Versuchsbeginn werden die Tiere getötet. Dick- und Dünndarm vom Magen bis zum Rectum werden entnommen. Für jedes Tier wird die Transitstrecke bestimmt, d. h. diejenige Strecke, die von der Front des Aktivkohlebreis im Intestinum zurückgelegt wurde. Diese Strecke wird in % angegeben, bezogen auf die Gesamtlänge Magen-Rectum, und als % Transit bezeichnet. Jede unterschiedliche Behandlungsmethode wird an mindestens 3 Tieren wiederholt. Die individuellen Transitwerte werden gemittelt.

Die Wirkungsstärke wird durch ED50 angegeben. Es ist diejenige Dosis, die in der Lage ist, durch 5-HTP hervorgerufene Motilitätssteigerung um 50% zu reduzieren. Die ED50 wird graphisch ermittelt.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung hemmen im obigen Versuch in Dosen von 0,05–1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v. Verabreichung und in Dosen von 0,1–3,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die durch Serotonin, entstanden aus 5-Hydroxytryptophan, hervorgerufene gastrointesternale Motilitätssteigerung.

Als Vorteil ist überdies zu verzeichnen, daß die nicht stimulierte, basale Motilität durch die Verbindungen bis in sehr hohe Dosen (56 mg/kg) nicht gehemmt wird.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung entfalten bei der Beschleunigung der Magenentleerung eine besonders günstige und spezifische Wirkung und sind deshalb ebenfalls geeignet zur Behandlung von gastroduo-

denalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardialsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung.

Die Wirkung zeigt sich beim Vergleich der o. e. Verbindung A mit der bekannten Verbindung METOCLOPRAMID (the MERCK-INDEX 1976, Ref. 6018) (nachfolgend als Verbindung B bezeichnet) beim "in-vitro"-Versuch, die Kontraktion der glatten Muskulatur des Magens zu beeinflussen und beim "in-vivo"-Versuch, die Magenentleerung zu verbessern.

Der "in-vitro"-Versuch wird wie nachfolgend beschrieben durchgeführt

Männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen mit einem Gewicht von 340 bis 450 g, die über Nacht ohne Nahrung gelassen wurden, werden durch Nackenschnitt getötet, die Mägen entnommen und in eine Krebs-Henseleit-Lösung (NaCl 118,0; KCl 4,75;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,2;  $\text{MgSO}_4$  1,2;  $\text{CaCl}_2$  2,5;  $\text{NaHCO}_3$  25,0 und Glukose 10 mM) eingelegt. Hiervon werden Segmente (annähernd 20 mm lang, 3–4 mm breit (mit flachem Schnitt herauspräpariert, die zur Untersuchung von Spannungsänderungen in der Curcularmuskelschicht geeignet sind. Die Gewebsschnitte werden danach in 30 ml eines Organbades, enthaltend eine sauerstoffhaltige (95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) Krebs-Henseleit-Lösung bei 37°C gegeben.

An das Gewebe wird ein Gramm Spannung angelegt, danach läßt man zur Einstellung des Gleichgewichtes während 45 bis 60 Min. stehen, bevor elektrische Stimulierung durchgeführt wird. Eine intramurale Stimulation wird mit Hilfe von Platindraht-Elektroden, die ca. 5 mm entfernt angebracht sind, erzielt, wobei der Strom von einem Farnell Stimulator geliefert wird. Spannungsänderungen werden mit Hilfe eines Grass-Spannungsübertragers festgestellt und auf einem Multikanal-Grass-Registriergerät dargestellt.

#### Versuchsplan

Frequenz-Reaktionskurven werden zunächst bei Abwesenheit eines Aktivstoffes und anschließend in Anwesenheit eines potentiell wirksamen Aktivstoffes mit einer Vorbehandlungszeit von 45 Minuten aufgestellt. Die zweite Kurve wird auf die erste bezogen, um den Grad der Potentierung oder des Antagonismus festzustellen. Die Gewebe werden in 5-Minuten-Intervallen während jeweils 30 Sekunden stimuliert. Frische Gewebe werden verwendet, um die Wechselwirkungen mit den Antagonisten festzustellen. Geeignete Lösungsmittel-Kontrolluntersuchungen werden während der gesamten Studien durchgeführt.

#### Statistische Auswertung

Reaktionen werden als Änderungen der Gradspannung gemessen, um jedoch einen leichteren Vergleich zwischen den jeweiligen Versuchen zu erhalten, werden die Daten so modifiziert, daß sie die Änderungen als Prozentwerte anzeigen.

#### "in-vivo"-Untersuchungen

##### Messung der Magenentleerung

14 Stunden vor der Messung der gastrischen Entleerung wird dem Tier das Futter entzogen. Der Versuch wird bei geringer Beleuchtung und wenig Geräuschen und Störungen und nur von denjenigen Experimentatoren durchgeführt, die täglich mit dem Meerschweinchen Kontakt haben und die auch das Anfangstraining durchgeführt haben, um die Meerschweinchen an den Umgang zu gewöhnen. Dementsprechend werden bei diesem Versuch die Tiere nur dem geringsten Streß unterworfen.

Die Messung der gastrischen Entleerung wird durch Lokalisation von Kodak-Platten (NS-2 T, 13 x 18 cm) aus Polystyrol-bedeckten Bariumsulfat-Sphäroiden (ungefähr 30 mit 1 mm Durchmesser) mit Hilfe von Röntgenstrahlen (50 KV, 30 mA, 0,5–0,8 s) durchgeführt. Die Platten werden von den Meerschweinchen geschluckt, nachdem diese in den hinteren Teil des Mauls in 0,2 ml 1% Carboxymethylcellulose mit 0,05 ml Glycerin eingeführt wurden, um ein rasches und freiwilliges Schlucken zu bewirken. Der Durchgang der Sphäroide wird während 3 bis 4 Stunden verfolgt: während dieser Perioden werden die Tiere in ihren Käfigen gehalten und nur 5 Minuten vor der Untersuchung mittels Röntgenstrahlen (bei 30- bis 60-Minuten-Intervallen) herausgenommen, wobei sie dann in einen Haltekäfig aus Plexiglas gegeben werden, worin sie bequem in einer fixierten Stellung gehalten werden: der Haltekäfig ist gut dimensioniert (33 x 15 cm, und 13 cm hoch), um ein Meerschweinchen mit einem Gewicht von 450 bis 550 g zwischen schaumgefüllten Seiten zu halten und ein Tier, das trainiert wurde, um in den Käfig hineinzugehen, würde dies tun und ruhig bleiben und nicht gestreßt sein während der Behandlung mit Röntgenstrahlen.

##### Versuchsplan

Die gastrische Leerung wird bestimmt als diejenige Zahl der Sphäroide, die den Magen verlassen. 6 Meerschweinchen werden bei jeder Dosis Einheit des Aktivstoffes verwendet und die Resultate mit denjenigen der Meerschweinchen verglichen, die den geeigneten Träger erhalten haben. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen Aktivstoff- und Kontrollresultaten wird unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests festgehalten. Die mittleren Fehlerabweichungen (S. E. M.s) werden aus den ursprünglichen Daten berechnet.



## Aktivstoffe

Die o. e. Verbindung A wird als Hydrochlorid und die Verbindung B als Monohydrochlorid verwendet. Die Salze werden zur Untersuchung in destilliertem Wasser gelöst.

## Resultate

## "in-vitro"-Versuche

Eine Feldstimulierung eines Zirkularmuskels, der aus dem Magen eines Meerschweinchens erhalten wird, ruft frequenzabhängige Kontraktionen hervor. Die Kontraktionen werden sowohl durch die Verbindung A, als auch durch die Verbindung B verstärkt. Hierbei ist die Verbindung A mindestens 100mal wirksamer als die Verbindung B.

## "in-vivo"-Versuche

Die i. p. Verabreichung der Verbindungen A und B bewirkt eine Verbesserung der Magenentleerung, wobei die Verbindung A in diesem Versuch mindestens 50mal aktiver ist als die Verbindung B.

## Beurteilung der Resultate

Den Resultaten der obigen Versuche ist zu entnehmen, daß die Verbindung A der vorliegenden Anmeldung bei den durchgeführten Untersuchungen eine überlegene Wirkung besitzt. Die Verbindung A erweist sich nicht nur als hochwirksam bei den durchgeführten Untersuchungen, sondern sie zeichnet sich auch durch praktisches Fehlen von Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, die sich in Form der freien Basen oder in Form ihrer Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze befinden können, verbessern in obigen Salze Versuchen in Dosen von 0,03 bis 1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v.-Verabreichung und in Dosen von 0,1 bis 10,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die Magenentleerung beim Meerschweinchen.

Für die Anwendung der Verbindungen gemäß der Erfindung zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen usw. sowie zur Verbesserung der Magenentleerung usw. hängt die Dosis der Verbindungen gemäß der Erfindung bzw. deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen von der jeweils verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart und der gewünschten Behandlung ab. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Resultate bei einer Verabreichung in täglichen Dosen von ca. 0,01 bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht erhalten, wobei die Verabreichung in kleinere Dosen 2- bis 4mal täglich oder in Retardform stattfinden soll. Für größere Säugetiere soll die täglich verabreichte Menge von ca. 0,5 bis 599 mg, vorzugsweise von 20 bis 100 mg, insbesondere von 20 bis 40 mg, betragen. Verabreichungsformen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, sollen von 20 bis 100 mg der Verbindungen gemäß der Erfindung bzw. deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zusammen mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln enthalten und 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden im allgemeinen gut vertragen. Die Verbindungen zeigen überdies im AMES-Test keine mutagene Wirkung.

Die Eignung der unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihrer Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze zur Behandlung von psychiatrischen Störungen kann den Resultaten der nachfolgenden Tests entnommen werden:

## Studie A

Eine männliche Maus, die als Eindringling in einen Käfig mit einer häuslich gehaltenen, männlichen, erwachsenen Maus gesetzt wird, zeigt nur geringe Anzeichen einer sozialen Aktivität und eine starke Abwehrhaltung. Benzodiazepine und analoge Verbindungen erhöhen die Annäherungsaktivität der eindringenden Maus in solch einer Situation (DIXON, TRIANGLE 21, 95—105 [1982], KRSIAK, M., Br. Journal Pharmacol. 55, 141—150 [1975]). Die Verbindungen der Formel I erhöhen in Dosen von 0,1 bis 1 mg/kg die auf Annäherung ausgerichtete soziale Aktivität.

## Studie B

Unter Verwendung einer etwas abgewandelten Methodik im Vergleich zur Studie A mit einem größeren Käfig, der der Maus eine größere Bewegungsfreiheit erlaubt, wurde gefunden, daß die Verbindung A 45 Minuten nach i. p. Verabreichung in Dosen von 0,01 bis 100 Micron/kg bei der eindringenden Maus das soziale Verhalten steigert.

## Studie C

Die in der Studie A geschilderte Situation wird verändert, wobei eine Begegnung zwischen männlichen Mäusen herbeigeführt wird, die während 6 Stunden ohne Nahrung geblieben sind. Es zeigt sich, daß die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze in Dosen von 0,01 bis 1 mg/kg das auf die Annäherung gerichtete Betragen verlängern (K. Hausmann, A. K.

Dixon, Physiol. Behav. 1982, 28, 743—745).

#### Resultate der Studien A, B und C

- 5 In den geschilderten Studien verbessern die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze, die sozialen Beziehungen der Versuchstiere in solchen Situationen untereinander, wo normalerweise Streßzustände ein solches Betragen verhindern würden. Dementsprechend zeigen die Resultate dieser Versuche, daß die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze geeignet sind, die unter Streß verursachte  
10 Beeinträchtigung des sozialen Betragens auszugleichen.

#### Studie D

- 15 Eine gestreckte Erwartungshaltung bei der Maus zeigt eine ambivalente Konfliktsituation, die durch mutmaßliche Anxiolytika (Käsermann H. P., Psychopharmacology [1986] 89: 31—37) gehemmt wird. Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze verkürzen, falls sie 2 Stunden vorher verabreicht werden, die Dauer der gestreckten Erwartungshaltung von Mäusen, die sich auf einer erhöhten Plattform befinden. Daraus ist zu schließen, daß die Verbindungen in der Lage sind, eine unspezifische Angst, die unter streßbedingten Umständen entsteht, zu reduzieren und damit angstlösend zu wirken.

#### Studie E

- Mäuse, die in eine neue Umgebung gebracht werden, beispielsweise durch Übersiedlung von einem Raum zum anderen mittels eines Wagens, zeigen eine Erhöhung des Plasma-Corticosteronspiegels, der unter Benzodiazepine und Barbiturate reduziert werden kann (Lahti R. A., Borsulm C., Res. Comm. Chem. Pharm. 11: 595—603, G. Le Fur et al., J. Pharm. exp. Ther. 211: 305—308). Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze reduzierenden streßbedingten Corticosteron-Spiegel in Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg p. o. Die Verbindung A reduziert den streßbedingten Corticosteronspiegel in Dosen von 1 bis 10 mg/kg p. o., während Dosen von 0,1 bis 0,3 mg/kg die Plasmaspiegel dieses Hormons erhöhen. Das  
30 Profil der Verbindungen der Formel I ist in diesem Versuch diazepamähnlich.

- Zusammengefaßt zeigen die Resultate dieser Studien, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze das auf die Begegnung ausgerichtete soziale Betragen in streßbedingten Situationen fördern. Dies legt nahe, daß diese Verbindungen verwendbar sind zur Behandlung von Angstzuständen sowie von psychiatrischen Störungen, worin die Behandlung von sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten angezeigt erscheint. Die Erhöhung des Corticosteronspiegels legt ebenfalls nahe, daß diese Verbindungen den Wachheitszustand verbessern und damit eine potentielle Verwendungsmöglichkeit bei der Behandlung von Störungen dieses Wachheitszustandes, wie er beispielsweise bei geriatrischen Krankheitsbildern auftritt, bieten.

- Die täglich zu verabreichenden Dosen der Verbindungen für die Indikationen hängen von der Art und Schwere der zu behandelnden Störungen ab. Eine geeignete Dosisspanne, wie sie durch die Resultate dieser Studien nahegelegt wird, beträgt von ca. 0,01 bis ca. 50 mg/kg/Person/Tag verabreicht in einer einzigen oder in mehreren Teildosen.

- Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können für die Anwendung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen auf an sich übliche Weise, insbesondere enteral, vorzugsweise oral beispielsweise in Form von Tabletten und Kapseln, oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Träger und Verdünnungsmittel für die orale Verabreichung umfassen Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Mannitol, Lactose etc., Granulierungsmittel und den Zerfall beschleunigende Mittel wie Stärke und Alginsäure, Bindemittel wie Stearinsäure und Gelatine, Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk. Suspensionen können Konservierungsmittel wie Ethyl-p-hydroxybenzoat, Suspensionsmittel wie Methylcellulose, Tenside usw. enthalten. Die parenteralen Formen sind zweckmäßigerweise gepufferte, wäßrige Lösungen (pH-Wert zwischen 4 und 5).

Zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie sowie zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden, ist es zweckmäßig, die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze über die Nasenschleimhaut zu verabreichen.

- 55 Der nasale Weg verschafft eine einfache und rasch zum Ziel führende Verabreichungsmethode, welche leicht vom Patienten selber durchgeführt werden kann, z. B. durch Verabreichung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform, beispielsweise einer nasalen Spray- oder Tropflösung mit Hilfe eines Nasalapplikators, oder durch Einlegen eines mit dem Wirkstoff getränkten gelatineartigen Schwammes, sowie ferner Einblasen der galenischen Form als Pulver in die Nasenlöcher.

- 60 In der flüssigen nasalen Verabreichungsform sollen die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze in einem Anteil von 1 bis 30%, vorzugsweise von 5 bis 20%, insbesondere von 10 bis 15% (Gew./Volumen) anwesend sein.

- Insbesondere bei der Herstellung von flüssigen nasalen Verabreichungsformen ist die Gefahr einer Kontamination mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen stets Beachtung zu schenken. Die Beschaffung eines geeigneten, völlig kompatiblen Konservierungsmittels zur Vermeidung einer Kontamination z. B. mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen, stellt ein Problem bei der Herstellung von nasalen Verabreichungsformen dar. Sie ist besonders kritisch für nasale pharmazeutische Zusammensetzungen, bei denen das Risiko einer Kontamination besonders hoch ist. Das Konservierungsmittel soll nicht nur im

Stande sein, die anfängliche Kontamination z. B. während der Formulierung und des Füllens der Zusammensetzung in die Behälter zu vermeiden, sondern darüber hinaus auch die weitere mögliche Kontamination während der Benutzung, besonders wenn mehrfache Verabreichung mit einem einzigen Behälter/Applikator verlangt wird. Besonders entstehen dort Probleme, wo z. B. ein Nasalapplikator, was oft der Fall ist, nach Gebrauch während Monaten aufbewahrt wird, ehe er wieder benutzt wird. Während dieser Phase kann das ausgewählte Konservierungsmittel inaktiviert werden, z. B. durch Adsorption an die Innenwände des Applikators, durch Hitzeabbau, oder wenn das Konservierungsmittel einigermaßen flüchtig ist, durch Entweichen aus dem Applikator. Weiters besteht die Gefahr, daß während der eigentlichen Verwendungsphase (bei mehrfacher Verabreichung mit einem einzigen Applikator kann sich diese Phase über mehrere Tage oder Wochen erstrecken), der Applikator leak wird oder auf andere Weise unerwünschte Mikroorganismen oder sonstige Keime aus der Atmosphäre oder aus den Nasenlöchern in den Applikator eindringen. Weiterhin kann die Zusammensetzung während kürzeren Perioden höheren Temperaturen, z. B. während Transport oder Lagerung, ausgesetzt sein.

Zusätzlich zu den o. e. Schwierigkeiten soll eine flüssige nasale Verabreichungsform auch noch gut verträglich sein, besonders an der direkten Anwendungsstelle.

Die flüssige nasale Verabreichungsform sollte z. B. weder die Nasenschleimhaut irritieren (z. B. keine bedeutende Reizung hervorrufen), noch eine erhebliche Verminderung der ziliären Bewegungsfrequenz hervorrufen.

Erfindungsgemäß wurde nun überrascherweise gefunden, daß zur nasalen Verabreichung geeignete flüssige Verabreichungsformen die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze enthalten, die den hohen Stabilitäts- und Verträglichkeitsnormen für eine nasale Verabreichung genügen und für eine Verwendung in nasalen Spray-Applikatoren geeignet sind, wobei die Verabreichung in mehreren Dosen (Stößen) erfolgen kann, d. h. in Applikatoren, welche imstande sind, eine Reihe Einzeldosen über z. B. eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen abzugeben, erhalten werden können, falls man Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel verwendet. Überrascherweise wurde auch gefunden, daß die Verwendung von Benzalkoniumchlorid, sogar bei den niedrigen für die Konservierung benötigten Konzentrationen, die nasale Resorption der Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze günstig beeinflussen und die initiale Bioverfügbarkeit der Verbindungen bei nasaler Verabreichung erhöhen kann.

Dementsprechend betrifft dieser Teil der vorliegenden Erfindung in einem ersten Aspekt eine flüssige, nasale Verabreichungsform enthaltend

- 1) Verbindungen der Formel I sowie ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze,
- 2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid und
- 3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, geeignet zur Anwendung auf der Nasenschleimhaut.

Vorzugsweise beträgt der Anteil des Benzalkoniumchlorids in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ca. 0,002 bis ca. 0,02, besonders ca. 0,01 % (Gewicht/Volumen) der gesamten Zusammensetzung.

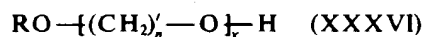
Erfindungsgemäß können die o. e. Verabreichungsformen z. B. als Tropfen oder als Spray auf die Nasenschleimhaut verabreicht werden. Wie nachfolgend beschrieben, werden sie jedoch vorzugsweise als Spray, d. h. als fein verteilte Tröpfchen, verabreicht. Eine weitere Möglichkeit, die o. e. flüssige nasale Verabreichungsform in Kontakt mit der Nasenschleimhaut zu bringen, besteht darin, daß man einen gelatineartigen Schwamm (SPONGOSTAN) damit tränkt und den Schwamm dann in die Nasenlöcher einführt.

Als flüssige Verdünnungsmittel oder Träger verwendet man zweckmäßigerweise Wasser (pharmazeutischen Grades). Besonders bevorzugt ist eine wäßrige Salzlösung. Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen werden so formuliert, daß sie eine Verabreichung über den nasalen Weg erlauben. Zu diesem Zweck können sie z. B. auch minimale Mengen weiterer erwünschter Bestandteile oder Excipientien, z. B. zusätzliche Konservierungsmittel, oder z. B. ziliäre Stimulantien wie Koffein, enthalten.

Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen besitzen vorzugsweise einen pH-Wert von 5,5 bis 6.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen sollen auch eine geeignete Isotonizität und Viskosität besitzen. Vorzugsweise haben sie einen osmotischen Druck von ca. 260 bis ca. 380 mOsm/Liter. Die gewünschte Viskosität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hängt von der betreffenden Verabreichungsform ab, z. B. ob nasale Tropfen oder ein nasaler Spray verabreicht werden. Für nasale Tropfen ist eine Viskosität von ca.  $2 \text{ bis } 40 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$  geeignet. Für nasale Sprays ist eine Viskosität von weniger als  $2 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$  geeignet.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen können selbstverständlich auch noch weitere Bestandteile, insbesondere übliche pharmazeutisch anwendbare oberflächenaktive Mittel enthalten. In diesem Zusammenhang und als weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß die Verwendung oberflächenaktiver Verbindungen bei der nasalen Verabreichung der Verbindungen deren Resorption über die Nasenschleimhaut erhöht und die initiale Bioverfügbarkeit verbessert. In diesem Fall sind nicht-ionische oberflächenaktive Mittel, beispielsweise Polyoxyalkylenäther höherer Alkohole z. B. der allgemeinen Formel XXXVI,



worin RO der Rest eines höheren Alkohols, besonders eines höheren Alkanols wie z. B. Lauryl- oder Cetylalkohol, oder eines Alkylphenols, oder eines Sterols, besonders Lanosterol, Dihydrocholesterol oder Cholesterol bedeuten, sowie Mischungen von zwei der mehreren solcher Äther bevorzugt. Bevorzugte Polyoxyalkylenäther, die für die vorliegende Erfindung verwendbar sind, sind Polyoxyäthylen- und Polyoxypropylenäther (d. h. worin n' in der o. e. Formel 2 oder 3 ist), besonders Lauryl-, Cetyl- und Cholesterylpolyoxyäthylen- und -polyoxypropylenäther.

lenäther, sowie Mischungen von zwei oder mehreren solcher Äther.

Besonders geeignete Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind solche, worin der Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyalkylenteil ( $x$  in der obigen Formel) zwischen 4 und 75, besonders zwischen 8 und 30 und ganz besonders zwischen 16 und 26 liegt. Die Polyäther können gemäß bekannten Methoden erhalten werden. Eine große Auswahl solcher Produkte steht kommerziell zur Verfügung und wird z. B. von der Firma Amerchol unter dem Markennamen Solulan®, von den Firmen KAO Soap, ICI und Atlas unter dem Markennamen Emalex®, Brij® und Laureth® und von der Firma Croda unter dem Markennamen Cetomacrogol® verkauft.

Beispiele von Polyoxyalkylenäthern, die zur Verwendung gemäß der Erfindung geeignet sind, z. B. (POE = Polyoxyäthylenäther; POP = Polyoxypropylenäther;  $x$  = Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im POE/POP-Teil) sind nachfolgend aufgeführt:

1. Cholesteryläther:

1.1 Solulan® C-24 — POE,  $x = 24$

2. Äther von Lanolinalkoholen:

2.1 Solulan® 16 — POE,  $x = 16$

2.2 Solulan 25 — POE,  $x = 25$

2.3 Solulan® 75 — POE,  $x = 75$

2.4 Solulan® PB-10 — PPE,  $x = 10$

2.5 Solulan® 98 — POE,  $x = 10$  — teilweise acetyliert

2.6 Solulan® 97 — POE,  $x = 9$  — vollständig acetyliert

3. Lauryläther:

3.1 Emalex® 709/Laureth® 9 — POE,  $x = 9$

3.2 Laureth® 4/Brij® 30 — POE,  $x = 4$

3.3 Laureth® 23/Brij® 35 — POE,  $x = 23$

4. Cetyläther:

4.1 Cetomacrogol® — POE,  $x = 20$  bis 24

Lanolinalkohole sind auch bekannt als Wollfettalkohole und sind ein Gemisch von Cholesterol, Dihydrocholesterol und Lanosterol.

Bevorzugte Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind Cholesterylpolyoxyäthylenäther, d. h. Polyäther der Formel XXXVI, worin  $n' = 2$  und RO ein Cholesterylrest ist, besonders solche Polyäther, worin die Anzahl der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyäthylenteil 16 bis 26, insbesondere ungefähr 24, beträgt.

Vorzugsweise sind solche Polyäther frei von Verunreinigungen, insbesondere von anderen Polyoxyalkylenäthern. Bevorzugt enthalten sie mindestens 75%, besonders bevorzugt mindestens 85% und ganz besonders bevorzugt mindestens 90% (Gewicht) des reinen Cholesterylpolyoxyäthyläthers.

Falls ein oberflächenaktives Mittel, z. B. ein Polyoxyalkylenäther, benutzt wird, wird die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorhandene Menge von dem speziell verwendeten oberflächenaktiven Mittel, von der Verabreichungsform (z. B. Tropfen oder Spray), sowie von der gewünschten Wirkung abhängig sein.

Im allgemeinen wird die verwendete Menge des oberflächenaktiven Mittels zwischen ca. 2,0 und ca. 200 (vorzugsweise bis ca. 100, speziell bis ca. 20), besonders zwischen ca. 5 und ca. 30 (vorzugsweise bis ca. 15) und ganz besonders ca. 10 mg/ml betragen.

Für die nasale Verabreichung werden die flüssigen nasalen Verabreichungsformen vorzugsweise in einen Applikator, der mit einer Vorrichtung versehen ist, die das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, z. B. in einen Nasalspray-Applikator, gebracht.

Derartige Applikatoren sind an sich bekannt und umfassen solche, die für die Verabreichung flüssiger Präparate als Tropfen oder Spray auf die Nasenschleimhaut geeignet sind. Da die Dosierung der Verbindungen der Formel I und ihrer Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze so genau wie möglich erfolgen soll, ist die Verwendung von Spray-Applikatoren, bei welchen eine genaue Regelung der verabreichten Menge möglich ist, im allgemeinen bevorzugt. Geeignete Verabreichungsgeräte sind z. B. Zerstäubungsapparate wie Pumpenzerstäuber oder Sprühdosen. Im letzten Fall wird der Applikator eine erfindungsgemäße Zusammensetzung sowie ein Treibmittel, das für die Verwendung in einem Nasalspray-Applikator geeignet ist, enthalten. Der Zerstäubungsapparat wird mit einer geeigneten Sprühvorrichtung, welche das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, versehen. Solche Vorrichtungen sind im allgemeinen bekannt.

Der Behälter, z. B. ein Nasalspray-Applikator, kann eine Menge der Zusammensetzung, die für eine einzelne nasale Dosierung oder für die Verabreichung mehrerer Dosierungen z. B. über eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen ausreicht, enthalten. Die Mengen der Einzeldosen wird vorzugsweise den o. e. Dosen entsprechen.

Die Erfindung betrifft dementsprechend ebenfalls:

A<sup>V</sup>. einen Applikator enthaltend eine flüssige nasale Verabreichungsform, welche folgende Komponenten enthält:

- 1) Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze
- 2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und
- 3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für eine Verabreichung auf die Nasen-

schleimhaut geeignet sind,  
wobei der Applikator mit einer Sprühvorrichtung versehen ist, welche das Auftragen der pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, sowie  
B<sup>V</sup>. ein Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen sowie deren quaternären Ammoniumsalzen an Personen, welche eine solche Behandlung benötigen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine galenische Form, die für nasale Verabreichung geeignet ist, und die die oben unter A<sup>V</sup>. definierten Komponenten 1, 2 und 3 sowie gegebenenfalls noch ein oberflächenaktives Mittel enthält, an o. e. Personen auf dem nasalen Weg verabreicht.

Applikatoren wie oben definiert, sind vorzugsweise Sprüh-Applikatoren für nasalen Gebrauch. Vorzugsweise ermöglichen sie die Verabreichung der enthaltenen Zusammensetzung in einzelnen Dosen von ca. 0,05 bis ca. 0,15 ml, z. B. ca. 0,1 ml.

Geeignete Zusammensetzungen sowie die Einzelkomponenten 1, 2 und 3 zur Verwendung in einem Applikator sind solche, die vorher beschrieben wurden. Die für die Methode B<sup>V</sup>. der Erfindung verwendbaren geeigneten Dosierungen entsprechen ebenfalls den früher angegebenen Dosierungen.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform enthaltend

- 1) Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternäre Ammoniumsalze
- 2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und
- 3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet sind, sowie gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel, das zur Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet ist,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten miteinander gründlich vermischt und gewünschtenfalls die erhaltene Zusammensetzung in einen Applikator, der mit einer Sprühvorrichtung versehen ist, welche die Verabreichung der so erhaltenen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, gibt. Ferner kann mit der erhaltenen Zusammensetzung ein Schwamm (SPONGOSTAN) getränkt und der so getränkte Schwamm in die Nasenlöcher eingeführt werden.

Die Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann auf übliche Weise bestimmt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, enthaltend Benzalkoniumchlorid, sind stabil gegen Kontamination durch Keime, z. B. gemäß Standardtests, wie beschrieben von S. Urban et al. in Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B. 1972, 478—484 (1981) und S. Urban, Acta Pharm. Technol. 22, 247—253 (1976). Beispielsweise wird die Zellzahl der Standardbakterien, nämlich E. coli ATCC 8739, Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und Standardfungi Cand. albicans ATCC 10231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16404 und Pen. steckii ATCC 10499, nach Impfung der Zusammensetzung innerhalb 24 Stunden auf 0,1% oder weniger herabgesetzt, wie aus Standardtests hervorgeht.

In einem Stabilitätstest wurde die nasale Spray-Zusammensetzung des nachfolgenden Beispiels 43 während 3 Monaten bei 30°C unter Stickstoffatmosphäre in einem Glasbehälter aufbewahrt. Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und die Fungi Cand. Albicans ATCC 10231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16404 und Pen. steckii ATCC 10499 wurden zugegeben bis zu einer Zellzahl von ca.  $2 \times 10^5$  Organismen in der geimpften Flüssigkeit. Innerhalb 2 Stunden hatte die Keimzahl bis weniger als 0,1% abgenommen. Innerhalb 4 Wochen konnten keine Keime mehr nachgewiesen werden.

Außerdem werden die Zusammensetzungen gut vertragen, wie aus Standardtests hervorgeht, z. B. wird weniger als 50% Hemmung der ziliären Bewegungsfrequenz 20 Minuten nach Verabreichung beobachtet, gemäß der Mikrophoto-oscillographischen Methode von L. Chevance et al., Acta Otolaryng. 70, 26—28 (1970).

Die flüssige nasale Verabreichungsform gemäß der Erfindung besitzt vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere ermöglicht sie nach Verabreichung eine rasche Aufnahme des Wirkstoffes im Körper. So können bereits nach ca. 5 bis 10 Minuten nach nasaler Verabreichung 200 ng der o. e. Verbindung A in Plasma nachgewiesen werden. Bei oraler Verabreichung wird diese Wirkstoff-Konzentration im Plasma erst nach ca. 30 bis 40 Minuten erreicht. Die generelle Bioverfügbarkeit der Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie ihrer quaternären Ammoniumsalze über einen Zeitraum von 6 Stunden ist nach nasaler Verabreichung in derselben Größenordnung wie nach oraler Verabreichung.

Die gleichen günstigen Resultate erhält man, falls man die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze in einer galenischen Form verabreicht, die sich in Form eines Pulvers befindet und durch Einblasen in die Nasenlöcher eingeführt wird.

Bei Verabreichung auf nasalem Weg wird eine günstige Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung gegen Rhinitis erzielt. Dies äußert sich in einer Verminderung der nasalen Flüssigkeitssekretion. Dabei ist es von Vorteil, daß durch die Applikation der Substanzen die Ziliarbewegung der Nasenschleimhaut nicht beeinträchtigt wird.

Notwendige Dosen: 0,01 mg bis 1 mg/Stoß ein- bis mehrmals täglich angewandt.

Die Bestimmung der Wirkung der Verbindung A auf die Lungenembolie kann wie nachfolgend beschrieben erfolgen:

Reflexuntersuchungen werden bei spontan atmenden Kaninchen durchgeführt, die mit einer kontinuierlichen Infusion von Natriumpentobarbital anästhesiert wurden. Beide Vagi bleiben intakt, der systemische arterielle Blutdruck, der Herzschlag, das Atemluftvolumen, die Atmungsgeschwindigkeit und die Plättchenzählung werden aufgezeichnet.

## Kontrolle des Embolireflexes

Durch Injektion von 1 mg Sephadex-G 25-Kügelchen suspendiert in 0,2 ml Dextran (6%) in 1 Minutenintervallen in 6 Kontrollkaninchen werden Embolireflexe hervorgerufen. Die bei Vorbehandlung mit der Verbindung A erzielte Verbesserung der a) Mortalität und b) der Cardiovasculären- und Atmungsreflex-Reaktionen auf die miliare Lungenembolie werden analysiert. Aus den Resultaten ergibt sich eine eindeutige präventive Wirkung der Verbindung A auf Lungenembolie.

Die Verbindungen der Formel und deren Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen erhöhen überraschenderweise die Resorption von anderen Wirkstoffen insbesondere von peptidischer Struktur, z. B. Salmcalcitonin, falls diese zusammen nasal verabreicht werden.

Beispielsweise steigt bei kombinierter Verwendung der Verbindung A (15 mg) und des Salmcalcitonins (100 IE), von denen jeweils die Hälfte in jedes Nasenloch eingeführt wird, die Bioverfügbarkeit von Salmcalcitonin (AVC bis zu 2 Stunden) beim Rhesusaffen von 0,08 IU/ml/h im Plasma auf 1,632 IE/ml/h.

Zur Erzielung einer günstigen Wirkung in den obigen Indikationen sollten die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze quaternären Verbindungen dem Körper in einer Dosis von 0,01 mg/kg bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht zugeführt werden. Beim Menschen soll die täglich oral zu verabreichende Dosis von 5 mg bis ca. 300 mg einer Verbindung der Formel I betragen die in geeigneter Weise beispielsweise in geteilten Dosen bis zu 4mal täglich wie im Falle der Verbindung A in der Größenordnung von ca. 40 mg/p. o. verabreicht werden.

Bei nasaler Verabreichung soll die Dosis von 0,13 bis 0,4 mg pro kg Körpergewicht, d. i. ca. 100 mg bis 300 mg oder 10 bis 30 Stöße des Nasalsprays pro Patient betragen.

Bei gemeinsamer Verabreichung mit einem anderen Wirkstoff hängt die verabreichte Menge einer Verbindung gemäß der Erfindung vom anderen Wirkstoff und der Art der Behandlung ab. Üblicherweise verwendet man die halbe bis  $\frac{1}{10}$  der Dosis des anderen Wirkstoffes.

Die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen hemmen ebenfalls das durch Krebsbehandlung mit Cytostatika hervorgerufene Erbrechen bei Tieren wie dies Standardtests zu entnehmen ist, beispielsweise Hemmung des durch Cisplatin (10 mg/kg i. v.) hervorgerufenen Erbrechens bei Frettchen in Dosen von ca. 0,005 bis ca. 0,5 mg/kg i. v. (gemäß der Methode beschrieben in der Europ. Patentanmeldung 2 01 165).

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel und ihre Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen zur Behandlung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis verwendet werden.

Die Verbindungen können in die nachfolgenden pharmazeutische Zusammensetzungen gebracht werden.

## Beispiel 39

## Tabletten zur oralen Verabreichung

Tabletten, die die unten angeführten Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in den beschriebenen Indikationen verwendet.

Verbindung A in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg freier Base)	16,8 mg
Hydroxy-propyl-cellulose	1,2 mg
Maisstärke	12,0 mg
Lactose	93,0 mg
Silicagel	0,6 mg
Magnesium stearat	1,4 mg
Tablettengewicht	125,0 mg

## Beispiel 40

## Kapseln für orale Verabreichung

Kapseln, die die nachstehenden Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in den beschriebenen Indikationen verwendet.

Verbindung A in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg Base)	16,8 mg
Lactose	29,0 mg
Silicagel	1,2 mg
Magnesium stearat	3,0 mg
Kapselhaltgewicht	50,0 mg

## Beispiel 41

## Injektionslösungen für i. v. Verabreichung

Eine Indikationslösung wird auf an sich bekannte Weise hergestellt und in einer Dosis von 10 mg des Wirkstoffes pro Tag in den beschriebenen Indikationen verwendet.

	A	B	C	
Verbindung A in Form des Hydrochlorids	1,12 <sup>1)</sup>	2,24 <sup>2)</sup>	11,20 <sup>3)</sup>	5
Essigsäure (99 bis 100%)*)	1,2	0,6	0,6	
Natriumacetat 3 · H <sub>2</sub> O*)	1,8	3,18	3,18	
Natriumchlorid	8,0	7,5	6,5	10
Wasser für Injektion, auf 1,0 ml				
1) = 1 mg freie Base;				
2) = 2 mg freie Base;				
3) = 10 mg freie Base; pH-Wert = 4,3;				
*) = verwendeter Puffer 1/30 Molar.				15

### Beispiel 42

#### Kapseln für orale Verabreichung

5 mg und 15 mg Kapseln (nachfolgend A und B) enthaltend die unten angeführten Bestandteile, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in der obigen Indikation 2- bis 4mal täglich im Falle der Komposition A und einmal täglich im Falle der Komposition B verwendet.

	A mg	B mg	
Verbindung A in Form des Hydrochlorids	5,60	16,80	
Lactose (200-Maschinen-Sieb)	85,00	79,30	30
Lactose (100-Maschinen-Sieb)	84,40	79,30	
Maisstärke	120,00	120,00	
Silicagel	2,00	1,60	
Magnesiumstearat	3,00	3,00	
	300 mg	300 mg	35

### Beispiel 43

#### Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile	
5-Hydroxyindol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester.HCl	100 mg	45
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	
NaCl (0,9% wäßrige Lösung)	0,6 ml	
Destilliertes Wasser	0,4 ml	

Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2 µm Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

### Beispiel 44

#### Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile	
5-Brom-1H-indol-3-carbonsäure-endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester	50 mg	
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	
NaCl (0,9% wäßrige Lösung)	0,83 ml	
Destilliertes Wasser	0,17 ml	65

Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2-µm-Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

In den Zusammensetzungen gemäß den Beispielen 39—44 können für die angegebenen Indikationen alle in den Beispielen 1—38 aufgeführten Wirkstoffe verwendet werden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel I hergestellt, die in pharmazeutisch annehmbarer Form, beispielsweise in der Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zur Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere aufgrund ihrer Verwendung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, wo die Blockierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren eine günstige Wirkung erwarten läßt, beispielsweise als Mittel gegen den Schmerz, insbesondere Antimigränemittel, als Antiarrhythmika, als Mittel gegen durch Serotonin hervorgerufene gastrointestinale Motilität und Sekretion und als Mittel zur Beschleunigung der Magenentleerung, ferner aber auch zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachzustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie, zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe sowie zur Hemmung von durch Krebsbehandlung mit Cytostatika z. B. mit Cisplatin hervorgerufenen Erbrechen.

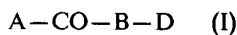
Die bevorzugte Verwendung liegt auf dem Gebiet der Mittel zur Bekämpfung des Schmerzes, insbesondere von Migräne, als Antiarrhythmika, zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, cholangene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe), sowie zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen, ferner der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden, wobei zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe die Verbindungen nasal in einer zur nasalen Verabreichung geeigneten galenischen Form erfolgt.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Hemmung einer durch Cytostatika, insbesondere durch Cis-Platin hervorgerufenen Emesis.

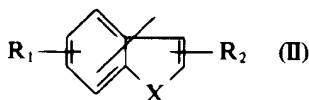
Die Verbindungen gemäß der Erfindung können in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen, beispielsweise geeigneten Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen, verabreicht werden. Solche Salze besitzen größenordnungsmäßig die gleiche Wirkung wie die freien Basen. Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, ein Säureadditionssalz hiervon oder ein quaternäres Ammoniumsalz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können beispielsweise in Form von Lösungen oder Tabletten oder den beschriebenen nasalen Formen verabreicht werden.

#### Patentansprüche

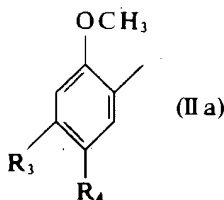
##### 1. Verbindungen der Formel



worin A eine Gruppe der Formel

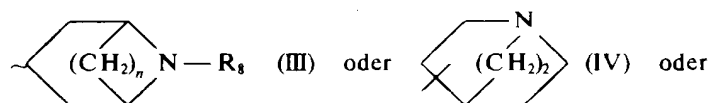


oder der Formel

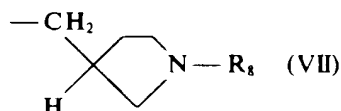
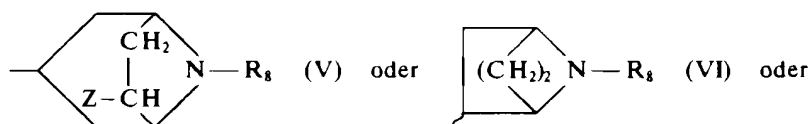


bedeutet, worin X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und B die unten angegebenen Bedeutungen besitzen und D unter den folgenden Gruppen ausgewählt sein kann





(Bindung in 3 oder 4)



Verbdg.	A = II		Gruppe der Formel		R <sub>8</sub>		Konfig.	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	B				
1	5-Br	H	NH	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
2 (+)	H	H	NH	3	O	IV Bindg. in 3	-	-
3	H	2-Me	NH	3	NH	IV Bindg. in 3	-	-
4	H	H	NH	3	O	III n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ENDO
5	H	H	NH	4	NH	IV Bindg. in 3	-	-
6	H	H	S	3	NH	IV Bindg. in 3	-	-
7	H	H	NMe	3	NH	IV Bindg. in 3	-	-
8	H	H	NH	3	NH	IV Bindg. in 3	-	-
9	H	H	NH	3	O	IV Bindg. in 4	-	-
10	H	2-Isoprop.	S	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
11	METHIODID DER VERBINDUNG No. 10							
12 (-)	H	H	NH	3	O	IV Bindg. in 3	-	-
13	H	2-Me	NH	3	O	III n = 3	H	ENDO
14	H	2-Cl	NH	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
15	H	2-Cl	NH	3	O	III n = 3	H	ENDO
16	5-OH	H	NH	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
17	H	H	NH	3	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO
18	H	H	S	3	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO
	METHJODID							
19	H	H	NH	2	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO
20	H	H	NH	7	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO
21	H	H	NH	3	NH	III n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO
22	H	H	NH	6	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO
25	H	H	S	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
26	5-F	H	NH	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO
27	H	H'	NH	3	O	VI	CH <sub>3</sub>	EXO
28 (+)	5-F	H	NH	3	O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO
29	H	H	NH	4	O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO
30	H	H	S	3	O	VII	CH <sub>3</sub>	-
31 (+)	H	H	NH	3	O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO
32 (-)	H	H	NH	3	O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3	O	VII	CH <sub>3</sub>	-
34	H	H	O	3	O	III n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO

5

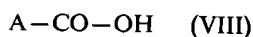
10

Verbdg.	A = IIa					Gruppe der Formel		R <sub>8</sub>	Konfig.
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X		B				
35	NHCH <sub>3</sub>	H	—	—	O	III	n = 3	H	
36	NHCH <sub>3</sub>	J	—	—	O	III	n = 3	H	
37	NH <sub>2</sub>	H	—	—	O	III	n = 3	H	
38	NH <sub>2</sub>	J	—	—	O	III	n = 3	H	

sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

15

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gekennzeichnet durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VIII,



20

worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel IX,



25

worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers dieser Verbindung, und Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

30

3. Therapeutische Zusammensetzung enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1.

35

4. Therapeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3 zur Verwendung gegen Schmerz, insbesondere zur Behandlung der Migräne, als Antiarrhythmikum sowie zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, cholangene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Behandlung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden sowie der Hemmung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis.

40

5. Eine nasale Verabreichungsform dadurch gekennzeichnet, daß diese Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze, ein Konservierungsmittel sowie ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen zu Anwendung auf der Nasenschleimhaut geeigneten Träger enthält.

45

6. Eine nasale Verabreichungsform gemäß Anspruch 5 zur Anwendung gegen Rhinitis und Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe beispielsweise Peptiden.

7. Ein Applikator zur Verabreichung einer Verabreichungsform gemäß Anspruch 5.

50

55

60

65